

та аденозинергічними властивості. Нейрохімічними методами доведено збільшення церебрального вмісту ГАМК і гліцину, зниження аспартату й глутамату. Інструментами молекулярного докінгу визначено афінність досліджуваної речовини до протисудомних біомішеней, передбачено механізм протисудомної дії та визначено кореляцію *in vivo* та *in silico* результатів: антагонізм із пентилентетразолом і пікротоксином – стимулювання ГАМК-ергічних механізмів за рахунок позитивної алостеричної модуляції бенздіазепінового сайту ГАМК_A рецептора; антагонізм з кофеїном – модуляція аденозинергічної ланки через конкурентне інгібування A_{2A} рецепторів; активність на стрихнін-індукованих судах – гліцинергічний механізм через стимуляцію Gly-рецепторів. Протисудомна дія виявляється в досить широкому діапазоні доз. Досліджувана сполука пригнічує церебральний оксидативний стрес, що також важливо для механізму антиконвульсантного ефекту. Доведено сприятливий профіль центральних ефектів 2-(2,4-диоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду (відсутність негативного впливу на поведінку тварин в умовах стрес-реакції у тесті відкритого поля, наявність анксіолітичних та антидепресивних властивостей, а також відсутність порушень м'язового тону та координації рухів). Сполука належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини. Ці результати обґрунтовують перспективність подальших досліджень 2-(2,4-диоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду як потенційного антиконвульсанта.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОНВУЛЬСИВНОЇ ДІЇ АНТРАХІНОНГІДРАЗОНОВИХ КОН'ЮГАТІВ НА ОСНОВІ ТІОБАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ

Хаблак Я.В.¹, Штриголь С.Ю.¹, Лозинський А.В.², Лесик Р.Б.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Вступ. Епілепсія залишається одним із найпоширеніших хронічних захворювань центральної нервової системи. Наявні протиепілептичні препарати (ПЕП) не забезпечують повний контроль нападів приблизно в третини хворих і мають численні побічні ефекти, що спонукає розробляти нові ПЕП.

У Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького синтезовано оригінальні сполуки нового класу – антрахінонгідразонові кон'югати на основі тіобарбітурової кислоти, що мають лабораторні шифри Les-6444 і Les-6525. Ці сполуки є структурними ізомерами.

Дані про вплив сполук подібної структури на судомну активність головного мозку відсутні. Відомо, що сполуки, що містять залишок тіобарбітурової кислоти, мають протипухлинні властивості, похідні антрахінону – протипухлинні, антибактеріальні, антипротозойні, антиоксидантні властивості [1-3].

Мета дослідження – з'ясувати вплив сполук Les-6444 і Les-6525 на перебіг судомного синдрому на базовій моделі судом, що їх індуковано пентилентетразолом (PTZ).

Матеріали і методи дослідження. Експеримент виконано на дорослих білих мишах. Сполуки Les-6444 і Les-6525 вводили за 30 хв до моделювання судом внутрішньошлунково (в/ш) у дозі 100 мг/кг у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії, як препарат порівняння використовували стандартний ПЕП вальпроат натрію (Депакін, Санофі-Авентіс, Франція) в/ш у дозі 300 мг/кг. У групі контролю тварини отримували в/ш воду очищену у відповідному об'ємі, після чого через 30 хв вводили PTZ (Коразол, Sigma, США) у вигляді водного розчину в дозі 90 мг/кг підшкірно [4]. Протисудомну активність досліджуваних сполук оцінювали протягом 60 хв за такими показниками: тривалість латентного періоду судом, кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину, % мишей у групі окремо з клонічними та тонічними судомами, тяжкість судом у балах (1 бал – поодинокі здригання, 2 бали – «манежний» біг, 3 бали – клонічні судоми, 4 бали – клоніко-тонічні судоми, 5 балів – тонічна екстензія, 6 балів – тонічна екстензія, що призвела до загибелі тварини), тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі та летальність [4]. Для статистичної обробки даних використовували комп'ютерну програму Statistica 10.0, розраховуючи середнє значення та його стандартну похибку. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за параметричним критерієм Ст'юдента (t) у разі нормального розподілу та за непараметричним критерієм Манна-Вітні (U) при його відсутності. Результати, що реєструються в альтернативній формі, оцінювали з використанням кутового перетворення Фішера (φ).

Тема НДР. «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації **0114U000956**, 2014–2023 рр.)

Результати. У контрольній групі загинуло 83% тварин, вальпроат натрію закономірно знизив летальність до 17% ($p < 0,01$). Під впливом сполуки Les-6444 летальність склала 33% ($p < 0,05$ щодо контролю), на тлі сполуки Les-6525 тенденційно скоротилась до 50%. Сполука Les-6444 недостовірно збільшила латентний період перших нападів, забезпечила статистично значуще зменшення кількості клонічних і тонічних нападів на 1 тварину, зменшення тяжкості судом і скорочення судомного періоду порівняно з контролем, поступаючись при цьому вальпроату натрію. Вплив сполуки Les-6525 на всі досліджувані маркери перебігу модельних судом був менш виразним.

Отже, вперше досліджено протисудомну активність оригінальних антрахінонгідразонових кон'югатів на основі тіобарбітурової кислоти. Виявлено, що сполука Les-6444 має досить виразні антиконвульсивні властивості, за якими поступається еталонному ПЕП вальпроату натрію. Сполука Les-6525 має менш виразні протисудомні властивості. Подальше дослідження цих сполук та інших речовин аналогічної хімічної структури як потенційних антиконвульсантів слід вважати перспективним.

Висновки. В оригінальній сполуки нового класу (антрахінонгідразонові кон'югати на основі тіобарбітурової кислоти) під лабораторним шифром Les-6444 на базовій моделі первинно генералізованих PTZ-індукованих судом виявлено протисудомні властивості, за якими ця сполука перевершує свій структурний ізомер під шифром Les-6525.

Список літератури

1. Lee S. Y., Slagle-Webb B., Sharma A. K., Connor J. R. (2021) Biological Activity of a Thiobarbituric Acid Compound in Neuroblastomas. *Anticancer Research*, 41 (3), 1171-1181. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancerres.14874>
2. Lozynskyi A., Sabadakh O., Luchkevich E., Taras T., Vynnytska R., Karpenko O., Novikov V., Lesyk R. (2018) The application of anthraquinone-based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 193(7), 409-414. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1452236>
3. Lozynskyi A., Holota S., Yushyn I., Sabadakh O., Karpenko O., Novikov V., Lesyk R. (2021) Synthesis and Biological Activity Evaluation of Polyfunctionalized Anthraquinonehydrazones. *Letters in Drug Design & Discovery*, 18, 199-209. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570180817999200802032844>
4. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Res* 2020;167:106465.

СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОНВУЛЬСИВНОЇ ДІЇ ОРИГІНАЛЬНИХ ТІОПРАНО[2,3-D]ТІАЗОЛІВ

Хаблак Я.В.¹, Штриголь С.Ю.¹, Лозинський А.В.², Лесик Р.Б.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Вступ. Необхідність удосконалення фармакотерапії епілепсії зумовлює доцільність розробки нових протисудомних препаратів. Зокрема, виразні протисудомні властивості мають деякі похідні тіазолідинону [1-8]. У Львівському